VISIT…

LANZAROTE
Caliente.com

p-Nitrobenzoat von „Puleganol": aus Methanol-Wasser, Smp. 50–51°; Misch-Smp. mit dem entsprechenden Derivat des C_{10}-Alkohols XIX ohne Depression.

$C_{17}H_{23}O_4N$	Ber. C 66,86	H 7,59	N 4,59%
	Gef. „ 67,16	„ 7,55	„ 4,67%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. *H. Waldmann*) ausgeführt.

SUMMARY.

In the synthesis of pseudoionone by pyrolysis of dehydro-linalyl-aceto-acetate (*Kimel & Sax*, US-Pat. 2661368) an isomeric ketone is formed, the structure of which has been elucidated by degradation to *d,l*-puleganic acid.

Chemische Forschungsabteilung der
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel.

3,5% alkaloids,
voacangine & voacangarine

20. Voacangarin, ein neues Alkaloid aus *Voacanga africana Stapf*

von **D. Stauffacher** und **E. Seebeck.**

(13. XII. 57.)

Aus der Wurzel- und Stammrinde von *Voacanga africana Stapf* und *V. obtusa (K. Sch.) Pichon* sind in den letzten Jahren verschiedene Alkaloide isoliert worden, von denen bis anhin einzig das Voacangin strukturell aufgeklärt wurde. Ihm kommt die Konstitution eines Carbomethoxy-ibogains zu. Für die übrigen Alkaloide, welche auf Grund ihrer Eigenschaften und ihrer Spektren ebenfalls in die Gruppe der Indolalkaloide gehören, wurden Molekulargewichte festgestellt, die rund doppelt so hoch sind wie dasjenige des Voacangins.

Gewissen Alkaloiden dieser afrikanischen Apocynaceen wurden herzaktive Eigenschaften zugeschrieben[1][2][3][4], weshalb sie auch von chemischer Seite besonderes Interesse fanden. Die cardiotone Wirkung von *Voacanga*-Alkaloiden scheint allerdings an bestimmte Versuchsanordnungen gebunden zu sein, denn in eigenen Untersuchungen mit verschiedenen Methoden konnten wir dieselbe nicht eindeutig nachweisen.

In der folgenden Tab. 1 sind die aus *V. africana* bisher isolierten Alkaloide zusammengestellt.

Bei der Aufarbeitung der Stammrinde von *V. africana*, einer Droge, welche etwa 3,5% Alkaloide enthält, gelang uns die Isolierung eines bisher unbekannten Alkaloids, das wir Voacangarin nennen.

[1]) *J. La Barre & L. Gillo*, Bull. Acad. Roy. Méd. Belg. **20**, 194 (1955).
[2]) *A. Quevauviller, R. Goutarel & M.-M. Janot*, Ann. pharm. franç. **13**, 423 (1955).
[3]) *J. La Barre, J. Lequime & J. Van Heerswynghels*, Bull. Acad. Roy. Méd. Belg. **20**, 415 (1955).
[4]) *J. La Barre & L. Gillo*, Soc. Belg. de Biol. **150**, 1628 (1956).

Tabelle 1.

Alkaloide aus *Voacanga africana*.

	Smp.	$[\alpha]_D$ in $CHCl_3$
1. Voacangin[1][6][7] $C_{22}H_{28}O_3N_2$	137–138°	– 42°
2. Voacamin[5][8][9] (= Voacanginin)[1]*)	223°	– 52°
3. Voacaminin[3][6][8]*)	242°	– 50°
4. Vobtusin[5]*)	286°	– 321°
5a. Voacorin[8][10]*)	273°	– 42°
5b. Voacalin[4]*)	280–285°	– 47,5°

*) Über die teilweise noch unsicheren Bruttoformeln vgl.: [1][3][4][5][6][8][9][10]. Voacorin und Voacalin sind wahrscheinlich identisch.

Dazu wurde die Alkaloidfraktion der Rinde durch Verteilung zwischen verdünnter Essigsäure und Chloroform in schwache und starke Basen zerlegt. Beim Chromatographieren der schwachen Basen an Aluminiumoxyd konnten mit Benzol der Reihe nach Voacangin, dann Voacamin[11] und hierauf eine Fraktion abgetrennt werden, welche ein Gemisch von Vobtusin[12], dem neuen Alkaloid Voacangarin, Voacamin und einem weiteren unbekannten Alkaloid darstellte. Als letzte Fraktion konnte aus der Säule noch Voacorin[12] eluiert werden, dessen Anteil vom Gemisch der schwach basischen Alkaloide etwa 20% betrug.

Aus der das neue Alkaloid enthaltenden Alkaloidgemisch-Fraktion konnte durch Lösen in Äther ein Teil des Vobtusins und durch Lösen in Methanol ein Teil des Voacamins durch Kristallisation abgetrennt werden. Hierauf unterwarfen wir das zurückbleibende, an Voacangarin angereicherte Basengemisch einer 20-stufigen *Craig*-Verteilung zwischen Chloroform und Phosphat-Citrat-Puffer (nach *McIlvaine*) vom pH 2,9, wobei die in Fig. 1 wiedergegebene Verteilungskurve erhalten wurde.

Die Ausgangsfraktion Nr. 0 der *Craig*-Verteilung lieferte nach dem Umkristallisieren aus Methanol eine kleine Menge Vobtusin. Aus den Fraktionen Nr. 1–5 kristallisierte aus Benzol-Petroläther als neues Alkaloid das Voacanga-

[5]) *M.-M. Janot & R. Goutarel*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **240**, 1719 (1955).
[6]) *M.-M. Janot & R. Goutarel*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **240**, 1800 (1955).
[7]) *M.-M. Janot & R. Goutarel*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **241**, 986 (1955).
[8]) *R. Goutarel & M.-M. Janot*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **242**, 2981 (1956).
[9]) *R. Goutarel, F. Percheron & M.-M. Janot*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **243**, 1670 (1956).
[10]) *M.-M. Janot, F. Percheron, M. Chaigneau & R. Goutarel*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **244**, 1955 (1957).
[11]) Herrn Prof. *J. La Barre*, Brüssel, danken wir bestens für die Überlassung einer Probe von Voacamin (-Sulfat) zu Vergleichszwecken (Misch-Smp., IR.-Spektrum).
[12]) Die Identifizierung (Misch-Smp., IR.-Spektrum) erfolgte mit Proben von Vobtusin und Voacorin, die uns in freundlicher Weise von Herrn Prof. *M.-M. Janot*, Paris, zur Verfügung gestellt wurden, wofür wir auch an dieser Stelle unsern Dank aussprechen möchten.

rin in langen, flachen Prismen, welche bei der Smp.-Bestimmung zunächst bei 92–94° schmolzen, sich dann wieder verfestigten, um endgültig scharf bei 166–167° zu schmelzen. Wurde das Alkaloid aus Äther kristallisiert, so fiel es in langen, feinen Prismen an, die direkt bei 166–67° schmolzen. Die spez. Drehung betrug in Chloroformlösung $[\alpha]_D^{20} = -29°$. Unsere *V.-africana*-Droge enthielt in der Rinde ca. 0,25% Voacangarin, d. h. in der Alkaloidfraktion lag es in einer Menge von 7–8% vor.

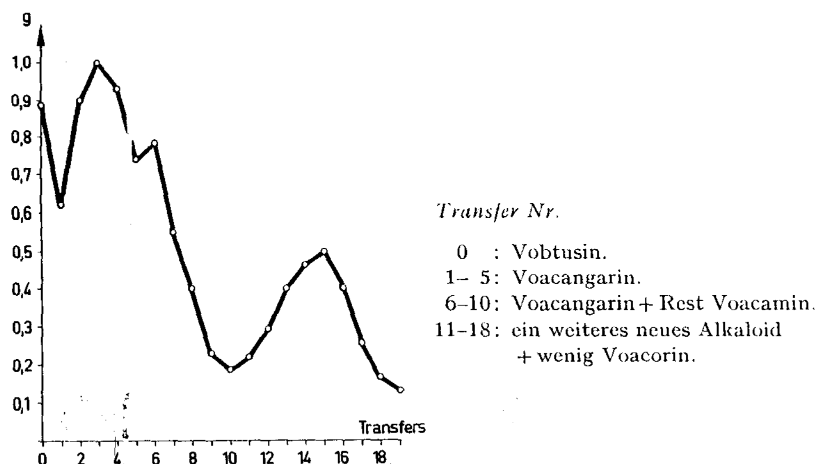


Fig. 1.
Gewichtskurve einer *Craig*-Verteilung der Voacangarin-haltigen Fraktion der schwach basischen Alkaloide zwischen Chloroform und *McIlvaine*-Puffer vom pH 2,9.

Die Fraktionen Nr. 6–10 bestanden aus einem Gemisch von Voacangarin und Voacamin, aus welchem nach Lösen in Benzol das restliche Voacangarin und durch Lösen in Methanol das Voacamin auskristallisierten. In den Fraktionen Nr. 11–18 lag ein weiteres, unbekanntes Alkaloid vor. Die spez. Drehung der Spitzenfraktionen Nr. 14–16 erreichte einen Wert von –163° (in Chloroform).

Die Mikroanalysen des *Voacangarins* ergaben Werte, die auf die Bruttoformel $C_{22}H_{28}O_4N_2$ schliessen lassen. Es sind 2 Methoxylgruppen vorhanden. Das UV.-Spektrum (Fig. 2) ist mit jenem des Voacangins praktisch identisch und charakterisiert durch Maxima bei 226 mμ (log ε 4,45) und 286 mμ (log ε 3,99), durch Inflexionen bei 302 mμ (log ε 3,91) und 314 mμ (log ε 3,65) sowie durch ein ausgeprägtes Minimum bei 255 mμ. Das IR.-Spektrum (Fig. 3) des Voacangarins in Nujolpaste zeigt OH-, NH-Banden bei ca. 3350 und 3150 cm^{-1}, eine Estercarbonyl-Bande bei 1732 cm^{-1} sowie zwei auffallende Banden bei 1625 und 1590 cm^{-1}.

Voacangarin ist eine schwache Base, deren Salze bereits durch Wasser in freie Base und Säure gespalten werden. Potentiometrisch liess sich das Voacangarin in 80-proz. Alkohol titrieren, wobei ein Äquivalentgewicht von 386 gefunden wurde (ber. für $C_{22}H_{28}O_4N_2$ 384,46).

Durch die gleiche Reaktionsfolge, die vom Voacangin zum Ibogain führte[7]), nämlich durch Verseifung des Voacangarins (I) mit methanolischer Kaliumhydroxyd-Lösung und anschliessender Decarboxylierung mit Salzsäure, erhielten wir das Decarbomethoxy-voacangarin (II). Diese Verbindung schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 235–236° und war im Gegensatz zum

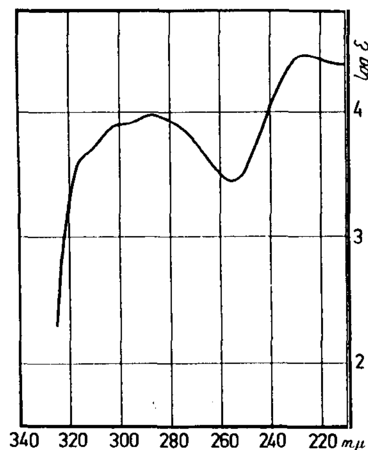


Fig. 2.
UV.-Spektrum von Voacangarin in Alkohol.

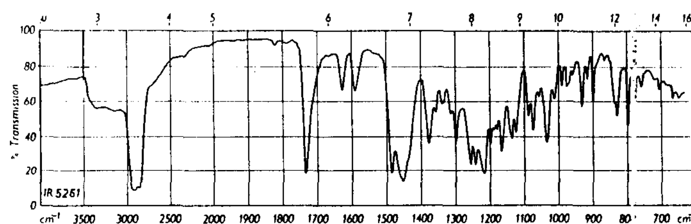
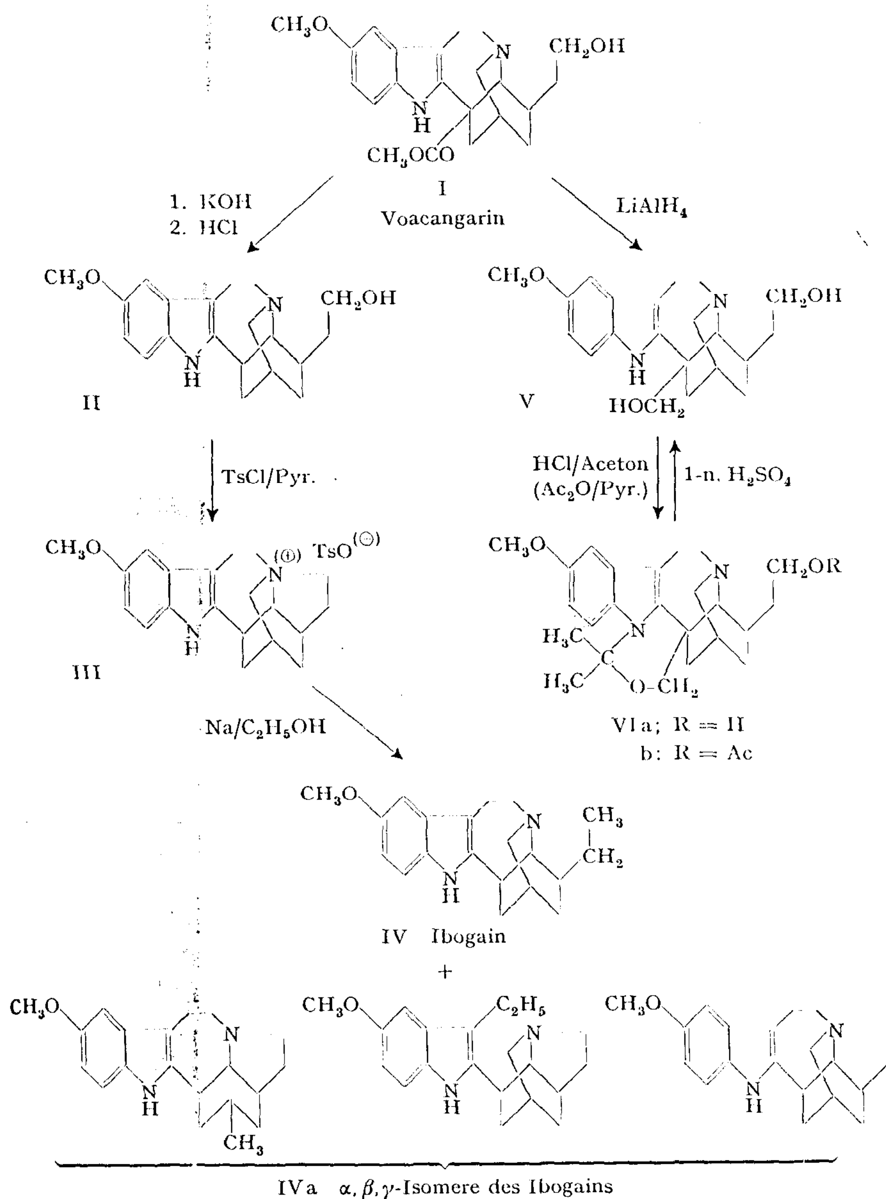


Fig. 3.
IR.-Spektrum von Voacangarin in Nujol.

Ausgangsmaterial rechtsdrehend, $[\alpha]_D^{20} = +15°$ in Chloroform. Im IR.-Spektrum (Fig. 4) fehlt die Estercarbonyl-Bande und im UV.-Spektrum ist eine leichte Verschiebung des Hauptmaximums nach längeren Wellenlängen eingetreten. Bei der potentiometrischen Titration fanden wir ein Äquivalentgewicht von 326, was der Abspaltung eines Carbomethoxyrestes aus Voacangarin entspricht. Dass es sich bei diesem Decarbomethoxy-voacangarin (II) um ein Hydroxy-ibogain handelt, konnten wir auf folgendem Wege beweisen: Beim Behandeln mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin entstand aus der Decarbomethoxy-Verbindung II ein schwerlösliches Produkt, das keine basischen Eigenschaften mehr aufwies und aus Alkohol-Wasser in feinen, kurzen Prismen vom Smp. 258–260° kristallisierte. Nach der Elementaranalyse lag ein Tosylat, $C_{27}H_{32}O_4N_2S$ (III), des Decarbomethoxy-voacangarins vor. Im IR.-Spektrum

(Fig. 5) zeigte es die typischen, starken Banden des Tosylat-Anions bei 1010, 1032, 1118 und 1170 cm^{-1}, Banden, die bei O-Tosyl-Estern nicht auftreten. Demnach hatte eine innere Quaternisierung (zu III) stattgefunden, wie sie z. B. von der Tosylierung des Iso-rubijervins her bekannt ist[13]).



13) *F. L. Weisenborn & D. Burn*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 259 (1953); *S. W. Pelletier & W. A. Jacobs*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4442 (1953).

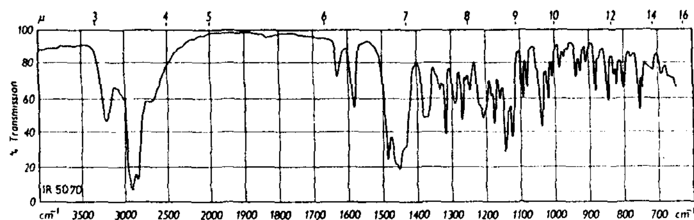


Fig. 4.
IR.-Spektrum des Decarbomethoxy-voacangarins (Hydroxy-ibogain, II), in Nujol.

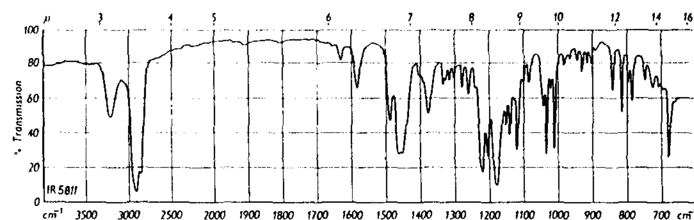


Fig. 5.
IR.-Spektrum des Tosylats III, in Nujol.

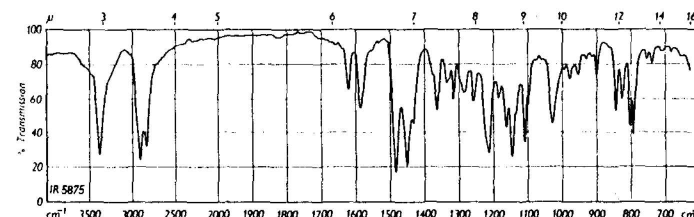


Fig. 6.
IR.-Spektrum von Ibogain (IV) aus Voacangarin, in KBr.

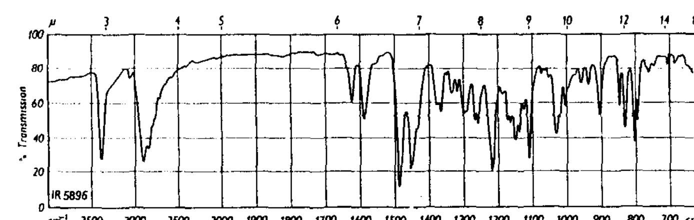


Fig. 7.
IR.-Spektrum des α-Isomeren von Ibogain (IVa), in KBr.

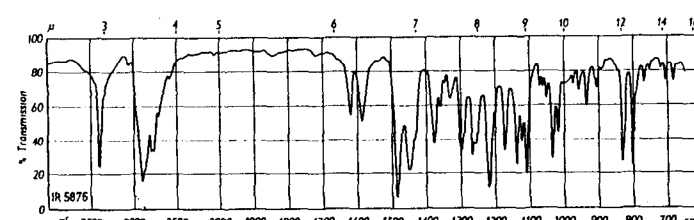


Fig. 8.
IR.-Spektrum des β-Isomeren von Ibogain (IVa), in KBr.

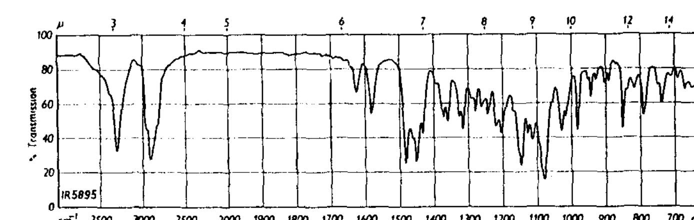


Fig. 9.
IR.-Spektrum des γ-Isomeren von Ibogain (IVa), in KBr.

Das quaternäre Salz III spalteten wir reduktiv durch Behandeln mit Natrium in siedendem Alkohol, wobei wir ein Gemisch von Isomeren erhielten. Die Auftrennung dieses Reaktionsgemisches in seine Komponenten gelang uns durch Chromatographie an Aluminiumoxyd. Zuerst wurde mit Benzol-Petroläther-1:1-Gemisch eine Base eluiert, welche auf Grund von IR.-Spektrum (Fig. 6), UV.-Spektrum, spez. Drehung ($[\alpha]_D^{20} = -52°$ in Alkohol), Smp. (150–151°) und Misch-Smp. mit Ibogain (IV)[14]) identisch war. Dann wurde ein Ibogain-Isomeres eluiert, das wir vorläufig als α-Isomeres von Ibogain bezeichnen. Es kristallisierte in feineren und kürzeren Prismen als Ibogain und wies den Smp. 143–145° und die spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} = -95°$ (in Alkohol) auf; sein IR.-Spektrum (Fig. 7) ist von jenem des Ibogains deutlich verschieden. Anschliessend wurden noch zwei weitere Ibogain-Isomere eluiert: das β-Isomere, Smp. 185–186°, $[\alpha]_D^{20} = -120°$ (in Alkohol), IR.-Spektrum Fig. 8, und das γ-Isomere, Smp. 191–192°, $[\alpha]_D^{20} = -8°$ (in Alkohol), IR.-Spektrum Fig. 9. Alle vier Verbindungen wiesen praktisch das gleiche UV.-Spektrum auf, waren jedoch auf Grund von Smp., spez. Drehung und vor allem im IR.-Spektrum (Fig. 6–9) deutlich verschiedene Substanzen. Wir dürfen annehmen, dass diese Ibogain-Isomeren den Formeln IVa entsprechen, die sich in verständlicher Weise aus dem Tosylat III ableiten lassen.

Mit der Überführung des Decarbomethoxy-voacangarins (II) in Ibogain (IV) haben wir für das Voacangarin das Vorliegen des Ringgerüstes des Ibogains bewiesen[15]). Die Lage der Hydroxylgruppe des Voacangarins ergibt sich aus der Bildung des quaternären Salzes III bei der Tosylierung dieser OH-Gruppe im Decarbomethoxy-voacangarin (II). Dieses Hydroxyl muss am Ende der Äthyl-Seitenkette des Ibogains sitzen, weil keine andere Stellung eine solche Ringbildung zulassen würde.

Es galt nun noch die Stellung der Carbomethoxy-Gruppe im Voacangarin aufzufinden, die auch im Voacangin bisher nicht bewiesen war, sondern nur auf Grund der leicht erfolgenden Decarbomethoxylierung in β-Stellung zum Indolstickstoff vermutet wurde[14]). Wir reduzierten dazu Voacangarin mit $LiAlH_4$, wobei das Diol V erhalten wurde, welches aus Benzol, Äther oder am besten aus Methanol (allerdings mit Kristall-Lösungsmittel) kristallisierte, den Smp. 120–123° und $[\alpha]_D^{20} = +46°$ (in $CHCl_3$) aufwies und im IR.-Spektrum keine Estercarbonyl-Bande mehr zeigte. In Acetanhydrid/Pyridin bildete sich daraus eine O,O-Diacetylverbindung vom Smp. 170–171°.

Durch kurzes Behandeln mit trockenem Chlorwasserstoff in abs. Aceton liess sich das Diol V leicht in die bisher nicht kristallisierende Acetonylverbindung VIa überführen, die bei der Reaktion mit Acetanhydrid in Pyridin ein kristallisiertes O-Monoacetyl-Derivat VIb, Smp. 178–179°, $[\alpha]_D^{20} = -21°$ (in

[14]) Die Konstitution des Ibogains ist erst kürzlich von *W. I. Taylor* endgültig aufgeklärt worden; J. Amer. chem. Soc. **79**, 3298 (1957).

[15]) Die Möglichkeit, dass dem Voacangarin das Gerüst eines der beschriebenen Ibogain-Isomeren IVa zu Grunde liegen könnte, wird einerseits durch die Tatsache, dass das sicher verwandte Voacangin Ibogain als Grundgerüst enthält, und anderseits durch die von *W. I. Taylor* postulierte Biogenese dieser Alkaloidklasse sehr unwahrscheinlich gemacht (Experientia **13**, 454 (1957)).

Chloroform), lieferte. Im IR.-Spektrum dieser Verbindung fehlten die Banden für OH oder NH, dafür traten bei 1728 und 1240 cm^{-1} die Banden einer O-Acetylgruppe auf. Zudem zeigte das UV.-Spektrum bei 250 $m\mu$ ein ausgesprochenes Minimum, was das Vorliegen eines Indol-N-acetyl-Derivates ausschliesst. Es musste sich daher bei dieser Acetyl-acetonyl-Verbindung um ein Aminoketal handeln, wie wir es in der Formel VI b ausgedrückt haben (Tetrahydro-1,3-oxazin). Durch kurze Einwirkung von 1-n. Schwefelsäure wurde daraus eine äquivalente Menge Aceton freigesetzt, das nach dem Abdestillieren aus dem Reaktionsgemisch als 2,4-Dinitrophenylhydrazon nachgewiesen werden konnte. Gleichzeitig trat unter den gewählten Bedingungen Hydrolyse der O-Acetylgruppe ein, wodurch man das kristallisierte Diol V zurückerhielt. Dass bei der Acetonylierung (Aminoketalbildung) tatsächlich die zu einem Hydroxymethyl reduzierte Carbomethoxy-Gruppe des Voacangarins beteiligt war, geht aus dem Befund hervor, dass das Decarbomethoxy-voacangarin (II) beim Behandeln mit Chlorwasserstoff in abs. Aceton unverändert blieb. Damit ist der Beweis für die Lage der Carbomethoxy-Gruppe, wie sie in Formel I für Voacangarin angegeben ist, erbracht und die Vermutung, dass die leicht eintretende Decarbomethoxylierung des Voacangins und Voacangarins auf β-Stellung der Carbomethoxy-Gruppe zum Indol-Stickstoff beruhe, bestätigt.

Durch die hier beschriebenen Abbaureaktionen ist die Konstitution des Voacangarins eindeutig im Sinne der Formel I bewiesen.

Experimenteller Teil[16]).

A. *Isolierung von Voacangarin.*

1. *Gesamtalkaloide.* 20 kg fein pulverisierte Stammrinde von *Voacanga africana Stapf* wurden drei Mal mit je 25 l Alkohol, dem 2,5% Eisessig zugesetzt waren, durch Ausrühren bei Zimmertemperatur erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden nach Einengen im Vakuum bei 40° auf 2,5 l mit 10 l 1-n. Schwefelsäure versetzt; dieser trüben Lösung wurden durch dreimaliges Ausrühren mit je 5 l Äther die Neutralstoffe entzogen. Nach dem Klarfiltrieren der wässerigen Lösung machte man diese unter Eiskühlung mit konz. Natriumhydroxyd- und Natriumcarbonatlösung vorsichtig alkalisch, wonach die ausgefallenen, braunen Rohbasen mit Chloroform ausgezogen wurden. Eindampfen der neutralgewaschenen und getrockneten Chloroform-Auszüge im Vakuum ergab 700 g rohe Gesamtalkaloide in Form eines braunen Pulvers.

Diese wurden alsdann in Portionen zu 350 g in 11 20-l-Ausrührgefässen zwischen Chloroform und 5-proz. Essigsäure (7,5/7,5 l) verteilt. Nach dem Aufarbeiten wurden aus den Ausrührgefässen 1–5 240 g „starke Basen" und aus 6–11 450 g „schwache Basen" erhalten.

2. *Trennen der schwachen Basen.* Die schwach basisch reagierenden Gesamtalkaloide wurden in Portionen von 30 g an der 100-fachen Menge „neutralem" Aluminiumoxyd[17]) chromatographiert.

[16]) Die Smp. wurden in evakuierten (Hochvakuum) Kapillaren und mit korrigiertem Thermometer bestimmt. Zur Messung der spez. Drehung wurden Rohre zu 2 dm Länge verwendet. Für die Drehungsbestimmungen in Chloroform gelangte nur absolutes, frisch destilliertes Chloroform zur Anwendung, weil ein geringer Alkoholzusatz bei verschiedenen hier beschriebenen Verbindungen eine erhebliche Drehungsveränderung bewirkte.

[17]) „Neutrales" Aluminiumoxyd wurde hergestellt durch dreimaliges Waschen von Aluminiumoxyd „*Merck*" mit der dreifachen Menge Wasser, Nachwaschen mit Methanol und Reaktivieren während 6 Std. bei 120°.

Voacangin-Fraktionen. Benzol eluierte zunächst reines Voacangin (33 g), welches aus Äther-Petroläther oder aus Methanol kristallisierte und in Smp. 137–138°, $[\alpha]_D^{20} = -40° \pm 2°$ (c = 0,982 in abs. Chloroform), UV.- und IR.-Spektrum sowie seiner Überführbarkeit in Ibogain mit den Angaben in der Lit. [1][6][7] für Voacangin übereinstimmte.

Voacamin-Fraktionen. Weitere Elution mit Benzol lieferte zunächst nur noch geringe Mengen Voacangin, dann aber folgten die Hauptalkaloidfraktionen (120 g), die zu 80–90% aus Voacamin bestanden. Dieses kristallisierte aus Methanol in groben Prismen, welche in Smp. 220–223° (unscharf, Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -50° \pm 2°$ (c = 0,800 in Chloroform), UV.- und IR.-Spektrum mit den für Voacamin gemachten Angaben der Lit. [1][5][9][10] übereinstimmten. Überdies stand uns noch ein Voacaminsulfat-Präparat von Herrn Prof. *La Barre*[11] zur Verfügung, woraus wir die Base freisetzten, aus Methanol kristallisierten und diese nach Smp., Misch-Smp., spez. Drehung und IR.-Spektrum mit dem von uns isolierten Voacamin identifizieren konnten.

Alkaloidgemisch-Fraktionen. Die folgenden Benzoleluate lieferten in abnehmender Menge 116 g Alkaloidgemische, woraus durch Lösen der einzelnen Fraktionen in viel Äther 5,2 g rohes Vobtusin auskristallisierte, das durch Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol- und aus Benzol-Äther-Gemischen reines Vobtusin vom Smp. 302–305° ± 5° lieferte. Es stimmte in seiner spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} = -314° \pm 4°$ (c = 0,39 in Chloroform) und UV.-Spektrum (max. bei 219, 258, 296 und 328 mμ) mit den Angaben in der Lit[5]) weitgehend überein; die Identifizierung erfolgte mit einem Vobtusin-Präparat von Herrn Prof. *Janot*[12], welches bei der Mischprobe mit unserem Vobtusin keine Depression des Smp. ergab und auch im UV.- und IR.-Spektrum genau mit diesem übereinstimmte. Durch Lösen der eingedampften Mutterlaugen in Methanol erhielten wir noch 19,7 g kristallisiertes Voacamin.

Voacorin-Fraktionen. Von den Schlussfraktionen des Chromatogramms (131 g Benzol-Äther- und Chloroformeluate) machte neben harzigen Bestandteilen das Voacorin die Hauptmenge aus. Die Reinigung dieses Alkaloids erfolgte durch Verteilung und Chromatographie, worauf es aus Methanol oder Methanol-Äther (1:3) in leicht hygroskopischen Prismen vom Smp. 270–275° und $[\alpha]_D^{20} = -37° \pm 2°$ (c = 0,732 in Chloroform) kristallisierte. Es stimmte auch in UV.- und IR.-Spektrum mit dem Voacorin von *M.-M. Janot et al.*[8][10] überein.

Voacangarin. Die Mutterlaugen der Voacamin-Fraktionen und der oben beschriebenen Alkaloid-Gemisch-Fraktionen (32 g und 84 g) wurden in Portionen zu 10 g zwischen Chloroform und Phosphat-Citrat-Puffer vom pH 2,9 (*McIlvaine*) (400/400 ml) über 20 Stufen nach *Craig* verteilt. Ein typisches Beispiel einer solchen Verteilung ist in Fig. 1 wiedergegeben. Die Fraktionen 1–5 wurden vereinigt und, da sie teilweise leicht braun verfärbt waren, an der 100-fachen Menge Aluminiumoxyd „neutral"[17] chromatographiert. Benzol eluierte zunächst geringe Mengen (3–5%) Verunreinigung und dann sehr scharf reines Voacangarin. Aus Benzol-Petroläther-Gemischen kristallisiert es in länglichen, flachen Plättchen mit dem Doppel-Smp. 92–94°/166–167° und aus Äther in feinen Prismen vom Smp. 166–167°. Zur Analyse wurden die Präparate 8 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -29° \pm 2°$ (c = 0,502; 0,507 in Chloroform).

$C_{22}H_{28}O_4N_2$ (384,46)	Ber. C 68,72	H 7,34	O 16,65	N 7,29	(2)OCH_3	16,14%
aus Benzol krist.	Gef. „ 68,63	„ 7,06	„ 16,57	„ 7,36	„	15,18%
aus Äther krist.	Gef. „ 68,72	„ 7,14	„ 16,65	„ 7,51	„	15,40%

Potentiometrische Titration in 80-proz. Alkohol: Äq.-Gew. gef.: 386. UV.- und IR.-Spektrum: vgl. theoretischer Teil (Fig. 2 und 3). *Keller*-Reaktion: schwach gelb, grün fluoreszierend (wie Voacangin).

Die Fraktionen 6–10, die aus Gemischen von Voacangarin und Voacamin bestanden, wurden vereinigt. Durch fraktionierte Kristallisation aus Benzol einerseits und aus Methanol anderseits konnten die beiden Alkaloide leicht voneinander getrennt werden. Voacangarin ist in Benzol, Voacamin in Methanol schwerer löslich.

Die Gesamtausbeute an Voacangarin aus 20 kg Stammrinde betrug rund 50 g.

B. *Konstitutionsaufklärung des Voacangarins.*

1. *Decarbomethoxy-voacangarin* (*II*). 1,5 g Voacangarin wurden in 20 ml 20-proz. methanolischer KOH 2 Std. unter Rückfluss erhitzt, wobei leichte Gelbfärbung auftrat. Dann wurde die Reaktionslösung im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand mehrmals mit Äther ausgekocht, um unverseiftes Voacangarin abzutrennen. Beim Aufnehmen in 20 ml Wasser entstand eine klare gelbe Lösung, die mit 1,5 ml konz. Salzsäure angesäuert und sodann 5 Std. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt wurde. Dabei konnte deutlich das Entweichen von CO_2 festgestellt und mit Bariumhydroxydlösung kontrolliert werden. Nach Beendigung der Reaktion wurde die erkaltete Lösung mit konz. Kaliumhydroxydlösung vorsichtig alkalisch gemacht und die ausgefallene Base in Chloroform aufgenommen. Die Chloroform-Lösung wurde mit Kochsalzlösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft, wobei 1,03 g rohes, pulvriges Decarbomethoxy-voacangarin erhalten wurde. Nach Aufnehmen in wenig heissem Alkohol kristallisierten 810 mg Decarbomethoxy-voacangarin in langen, zu Büscheln vereinigten Prismen vom Smp. 234–236° aus. Der Rückstand der gelb gefärbten Mutterlauge (220 mg) wurde an 70 g Aluminiumoxyd „*Merck*" chromatographiert. Beim Eluieren mit Benzol (je 100 ml) lieferten die Fraktionen 1–6 nach dem Eindampfen Spuren von Verunreinigungen und die Fraktionen 7–13 150 mg eines Rückstandes, aus dem nach Lösen in wenig heissem Alkohol weitere 115 mg reines Decarbomethoxy-voacangarin kristallisierten. Umkristallisieren aus Alkohol führte zum konstanten Smp. 235–236°. Zur Analyse wurden die Kristalle 3 Std. bei 110° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +15° \pm 2°$ (c = 0,408 in Chloroform).

$C_{20}H_{26}O_2N_2$	Ber.	C 73,59	H 8,03	O 9,80	N 8,58	OCH_3(1) 9,55%
(326,42)	Gef.[18])	„ 73,12	„ 7,64	„ 9,99	„ 8,82	„ 9,64%

Potentiometrische Titration in 80-proz. Alkohol: Äq.-Gew. gef.: 324 UV.-Spektrum (in Alkohol): Max. bei 230 mμ (log ε = 4,38) und 293 mμ (log ε = 3,93), Min. bei 256 mμ. IR.-Spektrum: Vgl. Fig. 4.

2. *Tosylat III*. 535 mg Decarbomethoxy-voacangarin wurden mit 450 mg p-Toluolsulfochlorid in 15 ml abs. Pyridin gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss 20 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde das Reaktionsgemisch, das aus einer rot gefärbten Lösung und einem weissen, kristallisierten Bodensatz bestand, im Vakuum vom Pyridin befreit, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung verrieben und abfiltriert. Nach dem Waschen der Kristalle mit wenig Wasser und zweimaligem Auskochen mit je 20 ml Chloroform erhielten wir 625 mg rohes, kristallisiertes Tosylat III, welches aus warmem Alkohol nach Zugabe von Wasser oder aus viel Methanol-Äther-Gemisch in feinen, kurzen Prismen vom Smp. 258–260° kristallisierte. Zur Analyse wurde das Präparat 5 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$C_{27}H_{32}O_4N_2S$	Ber.	C 67,47	H 6,71	O 13,32	S 6,67%
(480,61)	Gef.[18])	„ 66,86	„ 6,76	„ 13,54	„ 7,00%

UV.-Spektrum (in Alkohol): Max. bei 220 mμ (log ε = 4,65) und 276 mμ (log ε = 3,95); Inflex. bei 296 mμ (log ε = 3,82) und 308 mμ (log ε = 3,65); Min. bei 248 mμ. IR.-Spektrum: Vgl. Fig. 5.

3. *Reduktive Spaltung des Tosylats III zu Ibogain* (*IV*). 425 mg Tosylat III wurden in 40 ml siedendem Alkohol gelöst und innerhalb 1 Std. mit 5 g metallischem Natrium portionenweise versetzt. Nach vollständiger Auflösung des Natriums fügte man 5 ml Wasser hinzu und engte das Reaktionsgemisch im Vakuum auf 10 ml ein. Dann wurden noch 30 ml Wasser zugegeben und die trübe Lösung 2 Mal mit je 50 ml Äther-Benzol-1:1-Gemisch ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen lieferten nach dem Trocknen über entwässertem Kaliumcarbonat und Abdestillieren des Lösungsmittelgemisches im Vakuum 270 mg eines leicht braun gefärbten Schaumes, der an einer Säule aus 50 g

[18]) Nach den Erfahrungen unseres Mikrolabors (Dr. *W. Schöniger*) sind Ibogain und einige seiner Derivate sehr schwer verbrennbar und geben stets etwas zu tiefe C,H-Werte. Auch durch Zusatz von Vanadiumpentoxyd und Verbrennen bei 1400° konnten keine besseren Ergebnisse erhalten werden.

Aluminiumoxyd „*Merck*“ (32 cm lang, 1,8 cm Durchmesser) chromatographiert wurde. Die Elution erfolgte mit Benzol-Petroläther-1:1-Gemisch in Fraktionen zu 10 ml, die wie folgt zusammengefasst wurden:

1–5 : Spuren amorpher Verunreinigungen.
6–9 : 21 mg Ibogain, das aus wenig wässerigem Alkohol in groben Prismen vom Smp. 150–15 °, $[\alpha]_D^{20} = -52° \pm 2°$ (c = 0,121 in Alkohol) kristallisierte.
10–13: 40 mg Gemisch.
14–22: 91 mg α-Isomeres, welches aus Alkohol in kurzen, feinen Prismen vom Smp. 143–14 °, $[\alpha]_D^{20} = -95° \pm 3°$ (c = 0,106 in Alkohol) kristallisierte.
23–24: 5 mg Gemisch.
25–35: 27 mg β-Isomeres, das aus Alkohol in langen, feinen Nadeln vom Smp. 185–186°, $[\alpha]_D^{20} = -120° \pm 10°$ (c = 0,062 in Alkohol) kristallisierte.
36–50: (Benzoleluate) 30 mg Gemisch.
50–70: (Benzoleluate) 41 mg γ-Isomeres, welches aus Alkohol in zugespitzten Prismen vom Smp. 191–192°, $[\alpha]_D^{20} = -8° \pm 4°$ (c = 0,092 in Alkohol) kristallisierte.

Das aus den Fraktionen 6–9 kristallisierte Ibogain ergab bei der Mischprobe mit aus Voacangin gewonnenem Ibogain[7]) keine Depression des Smp. Das Präparat wurde zur Analyse 3 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$C_{20}H_{26}ON_2$ (310,42) Ber. C 77,38 H 8,44% Gef.[18]) C 76,99 H 7,98%

UV.-Spektrum (in Methanol): Max. bei 227 mμ (log ε = 4,45) und 290 mμ (log ε = 3,98); Inflex. bei 297 mμ (log ε = 3,87) und 308 mμ (log ε = 3,80; Min. bei 255 mμ. IR.-Spektrum: Vgl. Fig. 6; identisch mit dem IR.-Spektrum von Ibogain, das aus Voacangin gewonnen wurde.

IR.-Spektren der 3 Ibogain-Isomeren: Vgl. Fig. 7–9.

4. *$LiAlH_4$-Reduktion des Voacangarins zum Diol V.* 680 mg Voacangarin wurden in 30 ml abs. Äther gelöst und mit 150 mg $LiAlH_4$ unter Feuchtigkeitsausschluss 3 Std. zum leichten Rückfluss erwärmt. Nach dem Abkühlen fügte man vorsichtig Wasser hinzu, brachte die ausgefallenen Al-Hydroxyde mit konz. Kaliumhydroxydlösung in Lösung und schüttelte mit viel Benzol-Äther-Gemisch erschöpfend aus. Das erhaltene Rohprodukt (640 mg) kristallisierte langsam aus Benzol in Plättchen, die wie das Voacangarin einen Doppel-Smp. aufwiesen: 90–92°/120–123°. Aus Äther erfolgte die Kristallisation in gallertigen Warzen, Smp. 120–122°. Am besten kristallisierte das Diol V aus Methanol, wobei zugespitzte, flache Prismen, vom Smp. 120–122° erhalten wurden. Nach dem Trocknen während 6 Std. im Hochvakuum bei 90° enthielten die Kristalle noch 1 Mol Methanol. $[\alpha]_D^{20} = +46° \pm 2°$ (c = 0,398 in Chloroform).

$C_{21}H_{28}O_3N_2$,1 CH_3OH	Ber. C 68,01	H 8,30	O 16,47	N 7,21	(2)OCH_3	15,72%
(388,49)	Gef. ,, 68,36	,, 8,41	,, 16,36	,, 7,35	,,	14,45%

UV.-Spektrum (in Methanol): Max. bei 225 mμ (log ε = 4,40), 280 mμ (log ε = 3,94); Inflex. bei 235 mμ (log ε = 4,25), 300 mμ (log ε = 3,84); Min. bei 250 mμ. – IR.-Spektrum: Zwischen 1630 und 1800 cm^{-1} keine Absorption.

O,O-*Diacetyl-Derivat.* 65 mg Diol V wurden in 1 ml Pyridin und 2 ml Acetanhydrid gelöst und 3 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat und Chloroform lieferte 81 mg rohes Acetylierungsprodukt, welches aus Äther kristallisiert und umkristallisiert wurde: Smp. 170–171°. Zur Analyse wurde die Diacetyl-Verbindung 5 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$C_{25}H_{32}O_5N_2$	Ber. C 68,16	H 7,32	O 18,16%
(440,52)	Gef. ,, 68,20	,, 6,76	,, 17,88%

UV.-Spektrum (in Methanol): Max. bei 227 mμ (log ε = 4,41) und 285 mμ (log ε = 3,98); Inflex. bei 298 mμ (log ε = 3,84) und 310 mμ (log ε = 3,67), Min. bei 255 mμ (also kein Indol-N-acetyl-Derivat). – IR.-Spektrum: Banden für O-Acetyl bei 1250, 1710 und 1730 cm^{-1}.

5. *Acetonylverbindung VI.* Beim langsamen Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in die Lösung von 230 mg Diol V in 25 ml abs. Aceton fiel zunächst ein voluminöser, weisser Niederschlag aus, der sich jedoch bald wieder löste. Nach 15 Min. waren 230 mg HCl eingeleitet. Dann liess man die klare, farblose Lösung noch 15 Min. bei Zimmertempe-

ratur stehen und dampfte sie anschliessend im Vakuum zur Trockne ein. Der weisse, schaumige Rückstand wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Äther geschüttelt, bis er vollständig gelöst war. Nach dem Trennen der Schichten wurde die wässerige Phase nochmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen lieferten nach dem Waschen mit Kochsalzlösung, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum einen gelb gefärbten Rückstand, der an 30 g Aluminiumoxyd „*Merck*" chromatographiert wurde. Benzol eluierte scharf 195 mg der Acetonylverbindung VIa. Da diese aus keinem Lösungsmittel kristallisierte und sich schnell verfärbte, wurden 180 mg davon in 4 ml Acetanhydrid/Pyridin-Gemisch (1:1) gelöst und 20 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das rot gefärbte Reaktionsgemisch wurde dann in üblicher Weise (mit Natriumhydrogencarbonat) aufgearbeitet. Die farblose Acetyl-acetonyl-Verbindung VIb (roh 183 mg) kristallisierte aus Äther in feinen Nadelbüscheln und aus Äther-Petroläther in groben, gerade abgeschnittenen Prismen vom Smp. 178–179°. Bei der Mischprobe mit dem O,O-Diacetyl-Derivat von V trat eine Smp.-Depression von 40° auf. Zur Analyse wurde das Präparat 3 Std. im Hochvakuum bei 90° getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -21° \pm 2°$ (c = 0,643 in Chloroform).

$C_{26}H_{34}O_4N_2$	Ber.	C 71,20	H 7,81	O 14,59	OCH_3(1)	7,08%
(438,55)	Gef.	„ 71,49	„ 7,87	„ 14,81	„	7,01%

UV.-Spektrum (in Methanol): Max. bei 234 mμ (log ε = 4,42) und 294 mμ (log ε = 4,00); Inflex. bei 300 mμ (log ε = 3,99); Min. bei 260 mμ (also kein Indol-N-acetyl). – IR.-Spektrum: Banden für O-Acetyl bei 1240 und 1728 cm^{-1}. Zwischen 3000 und 4000 cm^{-1} fehlt jegliche Absorption.

Wurde Decarbomethoxy-voacangarin (II) wie in diesem Abschnitt beschrieben mit Chlorwasserstoff in Aceton behandelt, erhielt man quantitativ das Ausgangsmaterial zurück (identifiziert nach Smp., Misch-Smp., spez. Drehung und IR.-Spektrum).

6. *Saure Hydrolyse der Acetyl-acetonyl-Verbindung VIb.* 50 mg der Verbindung VIb wurden in 6 ml 1-n. Schwefelsäure, welche 1 ml Alkohol enthielt, gelöst und 2 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann erhitzte man rasch auf 105° und leitete die entweichenden Dämpfe in 10 ml einer wässerigen 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung (enth. 250 mg 2,4-Dinitro-phenylhydrazin und 0,5 ml konz. Schwefelsäure), die sich sofort trübte. Nach ¼ Std. war 1 ml aus der Reaktionslösung überdestilliert und in der Vorlage trat keine weitere Trübung auf.

Die 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung mit dem gelben Niederschlag wurde mit Wasser auf 40 ml aufgefüllt und 1 Tag stehengelassen. Nach dem Abfiltrieren, Waschen mit Wasser und Trocknen erhielten wir 27 mg Kristalle vom Smp. 122–124°, die nach dem Umkristallisieren aus Alkohol gelbe Prismen vom Smp. 125° lieferten. Nach Smp. und Misch-Smp. lag reines Aceton-2,4-dinitrophenylhydrazon vor (Ausbeute 98%).

Die im Reaktionskolben verbliebene schwefelsaure Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch gemacht und die freigesetzte Base durch Ausschütteln mit Chloroform ausgezogen. Nach Neutralwaschen und Trocknen der Chloroformlösung wurde diese im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an 5 g Aluminiumoxyd „*Merck*" chromatographiert. Chloroform eluierte 27 mg Substanz, die sich nach Kristallisation aus Methanol als identisch mit dem Diol V erwies (Smp., Misch-Smp., spez. Drehung und IR.-Spektrum).

Die Ausführung der Mikroanalysen und potentiometrischen Titrationen verdanken wir unserem mikroanalytischen Laboratorium (Dr. *W. Schöniger*) und die Aufnahme der UV.- und IR.-Spektren unserer spektralanalytischen Abteilung (Dr. *H. G. Leemann*).

Zusammenfassung.

Aus *Voacanga africana Stapf* konnte ein neues Alkaloid, das Voacangarin, $C_{22}H_{28}O_4N_2$, isoliert werden. Es werden Abbaureaktionen beschrieben, welche beweisen, dass das Voacangarin ein Hydroxy-carbomethoxy-ibogain ist, dem die Strukturformel I zukommt.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium *SANDOZ*, Basel.